

## СОДЕРЖАНИЕ ПЕНТРАКСИНА 3 И С-РЕАКТИВНОГО ПРОТЕИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ДЕСТРУКТИВНЫМИ ПРОЦЕССАМИ И МАЛЫМИ ФОРМАМИ ТУБЕРКУЛЕЗА

М. М. АВЕРБАХ (МЛ.), М. Ф. ГУБКИНА, Л. В. ПАНОВА

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва

Проведено изучение динамических изменений сыровоточного содержания пентраксина 3 (РТХ3) и С-реактивного протеина у детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания, с деструктивными легочными процессами и процессами с минимальными туберкулезными изменениями во внутригрудных лимфатических узлах и легких (малые формы). Содержание РТХ3 у больных туберкулезом с деструктивными процессами достоверно снижалось к 6 мес. лечения (окончание интенсивной фазы химиотерапии): с  $3\,285,2 \pm 387,1$  до  $1\,280,0 \pm 65,4$  пг/мл. В группе больных с малыми формами туберкулеза содержание РТХ3 через 6 мес. лечения (окончание основного курса химиотерапии) достоверно возрастало: с  $2\,990,0 \pm 330,3$  до  $5\,329,7 \pm 421,3$  пг/мл. Подобная динамика РТХ3 у этой группы больных получена впервые и ранее не описана. Возможно, что повышение уровня РТХ3 после окончания курса химиотерапии носит временный характер и связано с активизацией процессов заживления ткани легких. Содержание С-реактивного протеина до начала лечения было закономерно выше у больных с деструктивными процессами, достоверно снижалось через 6 мес. химиотерапии у больных этой группы (с  $15,7 \pm 2,9$  до  $5,95 \pm 1,2$  мг/л) и сохранялось без изменений у пациентов с малыми формами туберкулеза ( $4,5 \pm 1,1$ ;  $2,9 \pm 0,1$  мг/л).

*Ключевые слова:* туберкулез, дети и подростки, пентраксин 3, С-реактивный протеин

## CONTENT OF PENTRAXIN-3 AND C-REACTIVE PROTEIN IN BLOOD SERUM OF CHILDREN AND ADOLESCENTS SUFFERING FROM RESPIRATORY TUBERCULOSIS WITH DESTRUCTION AND MINOR FORMS OF THE DISEASE

M. M. AVERBAKH (J.), M. F. GUBKINA, L. V. PANOVA

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

The study investigated the dynamic changes in the content of pentraxin-3 and C-Reactive Protein in blood serum of children and adolescents suffering from respiratory tuberculosis with destruction and minor tuberculous changes in chest lymph nodes and lungs (minor forms). Level of PTX3 in tuberculosis patients with destructive lesions confidently reduced by the 6th month of treatment (end of the intensive phase of treatment): from  $3\,285.2 \pm 387.1$  down to  $1\,280.0 \pm 65.4$  pg/ml. In the group of those with minor forms of tuberculosis the content of PTX3 confidently increased after 6 months of treatment (completion of the main course of chemotherapy): from  $2\,990.0 \pm 330.3$  down  $5\,329.7 \pm 421.3$  pg/ml. Such changes of PTX3 in this group were observed for the first time and it had not been described before. It is possible that the increase of PTX3 level after completion of chemotherapy course is temporary and it is related to activation of the lung tissue healing. Content of C-Reactive Protein before treatment start was typically higher in those with destructive lesions and it confidently reduced in 6 months of chemotherapy in the patients from this group (from  $15.7 \pm 2.9$  down to  $5.95 \pm 1.2$  mg/l) and remained unchanged in the patients with minor forms of tuberculosis ( $4.5 \pm 1.1$ ;  $2.9 \pm 0.1$  mg/l).

*Key words:* tuberculosis, children and adolescents, pentraxin 3, C-Reactive Protein

Пентраксины являются суперсемейством филогенетически древних белков, имеющих консервативную структуру от паукообразных до млекопитающих. Термин «пентраксин» был впервые применен для С-реактивного белка (СРР), имеющего ультраструктуру из пяти субъединиц. На основании первичной структуры субъединиц пентраксины разделены на коротко- и длинноцепочечные белки. Пентраксины распознают широкий спектр экзогенных патогенных веществ и измененных молекул макроорганизма, проявляя свойства белков острой фазы воспаления [6].

К короткоцепочечным пентраксином относят С-реактивный протеин (СРР) и сыровоточный амилоид А (SAP), вырабатываемые преимущественно печенью в ответ на провоспалительные стимулы (в основном на ИЛ-6). В группу длинноцепочечных пентраксинов входят пентраксин 3 (РТХ3),

нейральные пентраксины 1 и 2 (NPTX1, NPTX2) и нейральный рецептор пентраксина (NPR) [5]. Если С-терминальная часть белковой молекулы РТХ3 аналогична СРР и SAP, то N-терминальный конец не имеет гомологии с короткоцепочечными пентраксинами.

Основными источниками РТХ3 являются миелоидные дендритные клетки, моноциты и макрофаги, клетки альвеолярного эпителия, эндотелиальные клетки, адипоциты, фибробласты, гладкомышечные клетки, клетки синови и хондроциты. В нормальных условиях уровень сыровоточного РТХ3 незначителен (25 нг/мл у мышей и менее 2 нг/мл у человека) и быстро возрастает с пиком в 6-8 ч до значительных величин (200-800 нг/мл) при эндотоксиновом шоке, сепсисе и других воспалительных и инфекционных процессах [8].

Основным индуктором РТХЗ в крови является ИЛ-1 $\beta$ , в меньшей степени – TNF- $\alpha$ , в то время как ИЛ-6, основной индуктор CRPSAP, а также моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1 (MCP-1/CCL2), макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) и интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) не активируют его выработку. ИЛ-10 усиливает ЛПС-стимулированную выработку РТХЗ, но ее угнетают ИЛ-4, дексаметазон, 25-дигидрооксивитамин D3 и простагландин E2 [2, 4].

РТХЗ может взаимодействовать с различными видами грибов, вирусов и бактерий, что показано с *Paracoccidioides brasiliensis*, *Aspergillus fumigatus*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Streptococcus pneumoniae* и *Neisseria meningitidis*, цитомегаловирусом человека и мыши и H3N2 вирусом гриппа [8].

Исследования роли и количественного содержания РТХЗ в сыворотке больных туберкулезом практически отсутствуют. В единственной работе при сочетанном определении в сыворотке CXCL10 и РТХЗ (Azzurri A. et al. (2005), [3]) показано, что у нелеченных больных уровень обоих факторов был достоверно выше, чем у группы контактов с больными и контрольной группы, и достоверно снижался к концу курса химиотерапии, а в случае неадекватной терапии оставался высоким. Концентрация РТХЗ у больных составляла 3,33 (2,86-3,80) нг/мл, у контактов – 1,64 (1,45-1,83) и вдвое снижалась к 6 мес. лечения. Не выявлено взаимоотношения уровня РТХЗ с характером процесса в ткани легких или лимфоаденопатией. Количественные различия отражали лишь распространенность туберкулезного процесса, особенно в случаях двусторонних поражений легких [3]. Показаны роль полиморфизма гена и повышение частоты встречаемости определенного гаплотипа РТХЗ у больных туберкулезом по сравнению со здоровыми лицами [9]. Имеются данные о повышении продукции РТХЗ при процессах неоваскуляризации и усилении фибропластических процессов в период заживления тканей после воспалительных процессов, опухолевом росте и атеросклерозе [7].

С-реактивный протеин является одним из первых белковых факторов, который почти сто лет используют для характеристики уровня общей воспалительной реакции при различных инфекционных и неинфекционных заболеваниях. Его значения достаточно хорошо изучены при различных формах туберкулезного процесса. При малых формах они не превышают 4-9 мг/л и незначительно колеблются в процессе химиотерапии. Значения в пределах 20-50 мг/мл наблюдаются при выраженных процессах, 50-100 мг/л характерны для остро прогрессирующего течения туберкулеза с большой распространенностью поражения, обильным бактериовыделением, формирующимся распадом и вы-

раженной интоксикацией. В случаях успешного лечения С-реактивный протеин имеет медленную позитивную динамику [1].

Цель исследования: динамическое исследование сывороточного содержания РТХЗ в сравнении с концентрацией С-реактивного протеина у детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания, с деструктивными легочными процессами и процессами с минимальными туберкулезными изменениями во внутригрудных лимфатических узлах и легких.

## Материалы и методы

Проведено когортное проспективное исследование, в которое включено 42 больных в возрасте от 3 до 17 лет с различными формами туберкулеза органов дыхания. В 1-ю группу вошли 20 больных (средний возраст 15,5  $\pm$  0,3 года) с деструктивными процессами со следующими клиническими формами:

- инфильтративный туберкулез в фазе распада – 9;
- фиброзно-кавернозный туберкулез – 1;
- диссеминированный туберкулез в фазе распада – 4;
- казеозная пневмония – 2;
- множественные туберкулемы в фазе распада – 4 человека.

Из 20 больных с деструктивными процессами 18 человек являлись бактериовыделителями (90,0%). Группу 2 составили 22 пациента (средний возраст 8,5  $\pm$  0,9 года) с минимальными туберкулезными изменениями, определяемыми только с помощью компьютерной томографии (малые формы), со следующими клиническими формами: очаговый туберкулез легких (ОТ) – 9; туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) в фазе уплотнения и частичной кальцинации с очагами отсева – 13 человек. В этой группе бактериовыделителей не было.

Продукцию РТХЗ изучали в плазме крови до начала химиотерапии и через 3 и 6 мес. ее проведения. Для определения РТХЗ использовали набор Duo Set Human Pntraxin3/TSG иммуноферментного анализа R@D (Великобритания). Содержание С-реактивного протеина определяли с помощью ИФА-набора (Вектор-Бест, Россия). Постановку реакции осуществляли согласно инструкции производителя. Результаты обрабатывали статистически с помощью Microsoft Excel.

## Результаты исследований

Различий в содержании РТХЗ между больными с деструктивными процессами и малыми формами туберкулеза до начала лечения не выявлено. Содержание РТХЗ у больных туберкулезом с деструктивными процессами до начала специфической химиотерапии составило 3 285,2  $\pm$  387,1 пг/мл

и достоверно снижалось до  $1\,280,0 \pm 65,4$  пг/мл к 6 мес. лечения (окончание интенсивной фазы химиотерапии). В группе больных с малыми формами туберкулеза (ТВГЛУ/ОТ) содержание РТХЗ до начала специфической терапии составило  $2\,990,0 \pm 330,3$  пг/мл, через 6 мес. лечения (окончание основного курса химиотерапии) достоверно возросло до  $5\,329,7 \pm 421,3$  пг/мл, превышая начальный уровень при деструктивных процессах ( $p < 0,001$ ). Подобная динамика РТХЗ у больных этой группы получена впервые. Результаты представлены в табл. и на рис. 1.

Содержание С-реактивного протеина у больных туберкулезом с деструктивными процессами до начала специфической химиотерапии было закономерно выше ( $p = 0,006494$ ), чем у больных с малы-

ми формами туберкулеза (ТВГЛУ/ОТ). В процессе лечения у больных с деструктивным туберкулезом его содержание достоверно снижалось к 6 мес. наблюдения, а у больных ТВГЛУ/ОТ практически не менялось (табл., рис. 2).

Динамические изменения уровня РТХЗ и С-реактивного протеина у больных с деструктивными процессами были однонаправленными – отмечалось достоверное снижение к 6 мес. лечения обоих показателей. У больных с малыми формами туберкулеза (ТВГЛУ/ОТ) к 6 мес. лечения отмечены повышение уровня РТХЗ в 1,8 раза и отсутствие динамических изменений со стороны С-реактивного протеина к этому сроку наблюдения.

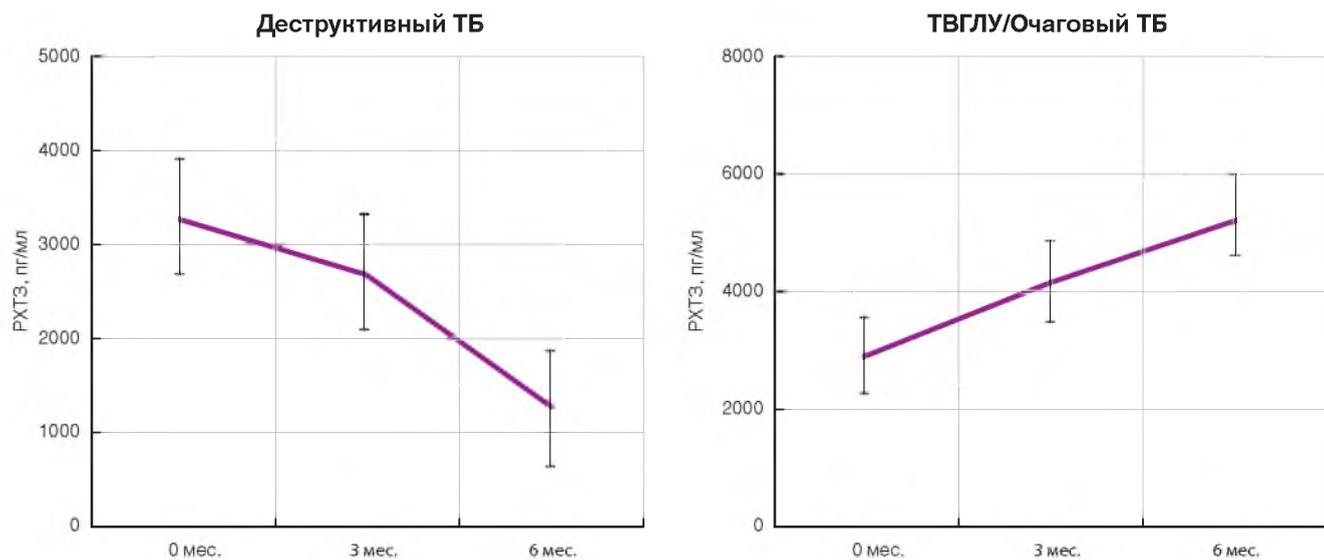
Выявленный эффект увеличения содержания РТХЗ в сыворотке крови детей с малыми формами

**Таблица. Содержание пентраксина 3 (РТХЗ) в пг/мл и С-реактивного протеина в мг/л в плазме крови больных туберкулезом с деструктивными процессами и малыми формами (ТВГЛУ/ОТ) туберкулеза органов дыхания**

**Table. Content of pentraxin 3 (PTX3) in pg/ml and C-reactive Protein in mg/l in the blood plasma of tuberculosis patients with destructive lesions and minor forms (chest lymph nodes/respiratory tract) of respiratory tuberculosis.**

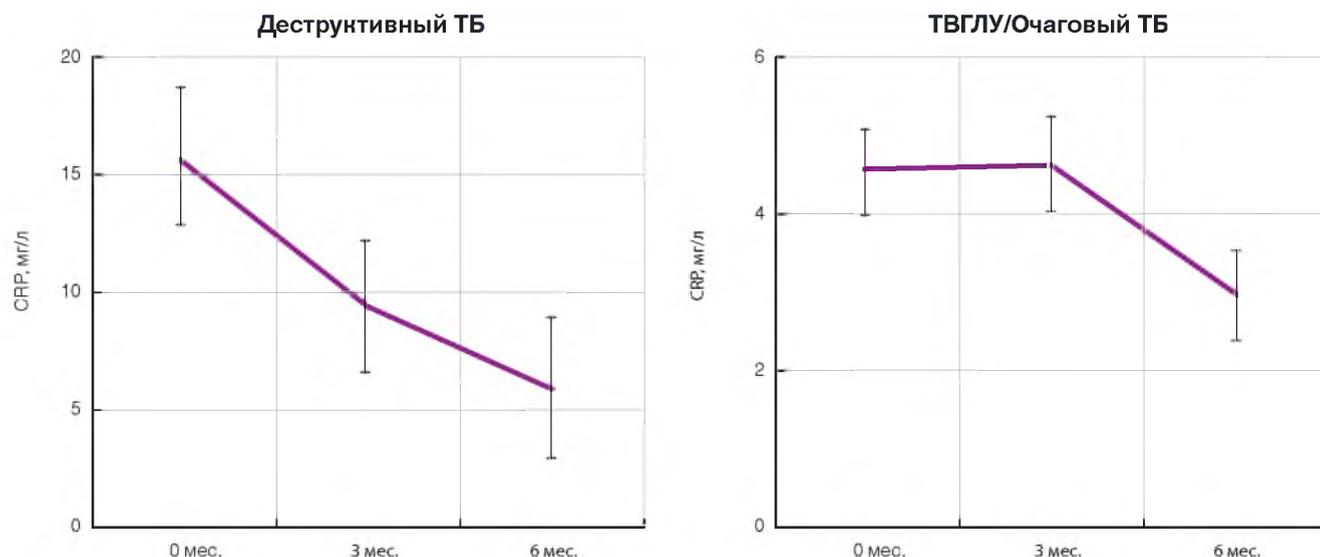
Деструктивный ТБ			ТВГЛУ/Очаговый ТБ		
Пентраксин 3, пг/мл					
0 мес.	3 мес.	6 мес.	0 мес.	3 мес.	6 мес.
$3\,285,2 \pm 387,1$	$2\,703,9 \pm 732,1$	$1\,280,0 \pm 65,4^*$	$2\,990,8 \pm 330,3$	$4\,217,5 \pm 389,9$	$5\,329,7 \pm 421,3^{***}$
С-реактивный протеин, мг/л					
0 мес.	3 мес.	6 мес.	0 мес.	3 мес.	6 мес.
$15,7 \pm 2,9$	$9,2 \pm 0,9$	$5,95 \pm 1,2^{**}$	$4,5 \pm 1,1$	$4,6 \pm 1,8$	$2,9 \pm 0,1$

Примечание: \* –  $p = 0,025137$ ; \*\* –  $p = 0,000271$ ; \*\*\* –  $p = 0,009847$ .



**Рис. 1. Динамика содержания РТХЗ в плазме крови больных туберкулезом с деструктивными процессами и малыми формами (ТВГЛУ/ОТ) туберкулеза органов дыхания**

**Fig. 1. Changes in PTX3 content in blood plasma of tuberculosis patients with destructive lesions and minor forms (chest lymph nodes/respiratory tract) of respiratory tuberculosis.**



**Рис. 2.** Динамика содержания С-реактивного протеина в плазме крови больных туберкулезом с деструктивными процессами и малыми формами (ТВГЛУ/ОТ) туберкулеза органов дыхания

**Fig. 2.** Changes in C-Reactive Protein content in blood plasma of tuberculosis patients with destructive lesions and minor forms (chest lymph nodes/respiratory tract) of respiratory tuberculosis.

туберкулеза ранее не описан. Возможно, что возрастание РТХ3 после окончания курса химиотерапии носит временный характер и связано с активизацией процессов заживления ткани легких. Известно, что РТХ3 является регулятором деятельности ангиогенного фактора роста фибробластов 2 (FGF2) и связывает его избыточное количество при активном фибриллогенезе [7].

### Выводы

Уровень содержания в крови РТХ3 у больных туберкулезом с различным характером и распространенностью туберкулезного процесса (распространенные инфильтративные изменения в легких с наличием деструкции и бактериовыделения, ограниченные процессы в легких и внутригрудных лимфатических узлах с наличием кальцинации) до начала лечения не различался. Содержание С-реактивного протеина до начала лечения было закономерно выше у больных с деструктивными процессами.

Содержание РТХ3 в сыворотке крови детей и подростков, больных деструктивным туберкулезом, до начала специфической противотуберкулезной химиотерапии составляло  $3\ 285,2 \pm 387,1$  пг/мл и достоверно снижалось до  $1\ 280 \pm 65,4$  пг/мл к 6 мес. в результате проведенного эффективного лечения. При этом характер динамических изменений уровня РТХ3 совпадал с изменениями уровня С-реактивного протеина, который также снижался к этому сроку.

Содержание РТХ3 в сыворотке крови у детей и подростков с малыми формами туберкулеза (ТВГЛУ/ОТ) до начала специфического лечения составляло  $2\ 990,8 \pm 330,3$  пг/мл и достоверно по-

вышалось до  $5\ 329,7 \pm 421,3$  пг/мл через 6 мес. химиотерапии (к окончанию лечения). Такой характер динамических изменений, вероятно, отражает повышенную активность этого звена врожденного гуморального иммунитета в формировании ограничительных и репаративных процессов в очагах воспаления.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Каминская Г. О., Абдулаев Р. Ю., Комиссарова О. Г. Количественное определение С-реактивного белка у больных туберкулезом легких при динамическом обследовании до и в процессе лечения. Пособие для врачей. – М., 2009 г.
2. Alles V. V., Bottazzi B., Peri G. et al. Inducible expression of PTX3, a new member of the pentraxin family, in human mononuclear phagocytes // *Blood*. – 1994. – Vol. 84. – P. 348-349.
3. Azzurri A., So O. Y., Amedei A. et al. IFN- $\gamma$ -inducible protein 10 and pentraxin 3 plasma levels are tools for monitoring inflammation and disease activity in *Mycobacterium tuberculosis* infection // *Microbes and Infection*. – 2005. – Vol. 7. – P. 1-8.
4. Doni A., Michela M., Bottazzi B. et al. Regulation of PTX3, a key component of humoral innate immunity in human dendritic cells: stimulation by IL-10 and inhibition by IFN $\gamma$  // *J. Leukocyte Biology*. – 2006. – Vol. 79. – P. 797-802.
5. Kirkpatrick L. L., Matzuk M. M., Dodds D. C. et al. Biochemical interactions of the neuronal pentraxins. Neuronal pentraxin (NP) receptor binds to taipoxin and taipoxin-associated calcium-binding protein 49 via NP1 and NP2 // *J. Biol. Chem*. – 2000. – Vol. 275. – P. 17786-17792.
6. Mantovani A., Garlanda C., Doni A. et al. Pentraxins in Innate Immunity: From C-Reactive Protein to the Long Pentraxin PTX3 // *J. Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 28. – P. 1-13. DOI 10.1007/s10875-007-9126-7.
7. Mantovani A., Valentino S., Gentile C. et al. The long pentraxin PTX3: a paradigm for humoral pattern recognition molecules // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2013. – Vol. 1285. – P. 1-14 doi: 10.1111/nyas.12043.
8. Moalli F., Jaillon S., Inforzato A. et al. Pathogen Recognition by the Long Pentraxin PTX3 // *J. Biomed. Biotechnol.* – 2011. – Article ID 830421, 15 p. doi:10.1155/2011/830421.
9. Olesen R., Wejse C., Velez D. R. et al. DC-SIGN (CD209). Pentraxin 3 and Vitamin D Receptor gene variants associate with pulmonary tuberculosis risk in West-Africans // *Genes and Immunity*. – 2007. – Vol. 8. – P. 456-467.

## REFERENCES

1. Kaminskaya G.O., Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G. *Kolichestvennoe opredelenie S-reaktivnogo belka u bolnykh tuberkulezom legkikh pri dinamicheskom obsledovanii do i v protsesse lecheniya. Posobie dlya vrachey.* [Quantitative testing of C-Reactive Protein in pulmonary tuberculosis patients during dynamic examination before and during treatment. Doctors' Manual]. Moscow, 2009.
2. Alles V.V., Bottazzi B., Peri G. et al. Inducible expression of PTX3, a new member of the pentraxin family, in human mononuclear phagocytes. *Blood*, 1994, vol. 84, pp. 348-349.
3. Azzurri A., So O.Y., Amedei A. et al. IFN- $\gamma$ -inducible protein 10 and pentraxin 3 plasma levels are tools for monitoring inflammation and disease activity in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Microbes and Infection*, 2005, vol. 7, pp. 1-8.
4. Doni A., Michela M., Bottazzi B. et al. Regulation of PTX3, a key component of humoral innate immunity in human dendritic cells: stimulation by IL-10 and inhibition by IFN $\gamma$ . *J. Leukocyte Biology*, 2006, vol. 79, pp. 797-802.
5. Kirkpatrick L.L., Matzuk M.M., Dodds D.C. et al. Biochemical interactions of the neuronal pentraxins. Neuronal pentraxin (NP) receptor binds to taipoxin and taipoxin-associated calcium-binding protein 49 via NP1 and NP2. *J. Biol. Chem.*, 2000, vol. 275, pp. 17786-17792.
6. Mantovani A., Garlanda C., Doni A. et al. Pentraxins in Innate Immunity: From C-Reactive Protein to the Long Pentraxin PTX3. *J. Clin. Immunol.*, 2008, vol. 28, pp. 1-13. DOI 10.1007/s10875-007-9126-7.
7. Mantovani A., Valentino S., Gentile C. et al. The long pentraxin PTX3: a paradigm for humoral pattern recognition molecules. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2013, vol. 1285, – P.1-14 doi: 10.1111/nyas.12043.
8. Moalli F., Jaillon S., Inforzato A. et al. Pathogen Recognition by the Long Pentraxin PTX3. *J. Biomed. Biotechnol.*, 2011, Article ID 830421, 15 p. doi:10.1155/2011/830421.
9. Olesen R., Wejse C., Velez D.R. et al. DC-SIGN (CD209), Pentraxin 3 and Vitamin D Receptor gene variants associate with pulmonary tuberculosis risk in West-Africans. *Genes and Immunity*, 2007, vol. 8, pp. 456-467.

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,  
107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, д. 2.

**Авербах Михаил Михайлович**

доктор медицинских наук, профессор, главный научный  
сотрудник.

Тел.: 8 (499) 785-90-72.

E-mail: amm50@mail.ru

**Губкина Марина Федоровна**

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник.

Тел.: 8 (499) 785-90-27.

E-mail: detstvociit@mail.ru

**Панова Людмила Владимировна**

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник.

Тел.: 8 (499) 785-90-27.

E-mail: detstvociit@mail.ru

Поступила 30.05.2016

## FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute,  
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564.

**Mikhail M. Averbakh**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Senior Researcher.

Phone: +7 (499) 785-90-72.

E-mail: amm50@mail.ru

**Marina F. Gubkina**

Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher.

Phone: +7 (499) 785-90-27.

E-mail: detstvociit@mail.ru

**Ludmila V. Panova**

Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher.

Phone: +7 (499) 785-90-27.

E-mail: detstvociit@mail.ru

Submitted on 30.05.2016